

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | | |
|--|--|---|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 38/42 // (A61K 38/42, 38:18) | | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/58660 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. Dezember 1998 (30.12.98) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03299 (22) Internationales Anmeldedatum: 3. Juni 1998 (03.06.98) (30) Prioritätsdaten: 97110168.8 21. Juni 1997 (21.06.97) EP (34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht worden ist: DE usw. (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LEHMANN, Paul [DE/DE]; Johann-Sebastian-Bach-Strasse 14, D-67549 Worms (DE). TOWN, Michael-Harold [DE/DE]; Waldstrasse 45, D-82386 Oberhausen (DE). FEUERSTEIN, Jürgen [DE/DE]; Ausoniusstrasse 17, D-68526 Ladenburg (DE). (74) Anwälte: ZIEBIG, Marlene, K. usw.; Lützowplatz 11-13, D-10785 Berlin (DE). | | (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> | |
| (54) Title: PHARMACEUTICAL COMBINATION PREPARATIONS CONTAINING ERYTHROPOIETIN AND MODIFIED HAEMOGLOBINS (54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE KOMBINATIONSPRÄPARATE ENTHALTEND ERYTHROPOIETIN UND MODI- FIZIERTE HÄMOGLOBINE (57) Abstract The invention relates to pharmaceutical combination preparations containing erythropoietin and one or several modified haemoglobins. The inventive combination preparations are used especially for treating manifest anaemia. The inventive pharmaceutical combination preparation comprises a) individual forms of administration of an erythropoietin preparation suitable for an individual dose of a quantity of 3,000 – 7,000 U of the active agent and b) 50 – 100 ml of one or several modified haemoglobins. The erythropoietin preparation and the modified haemoglobin can be provided in separate or single forms of administration. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft pharmazeutische Kombinationspräparate enthaltend Erythropoietin-Präparate und ein oder mehrere modifizierte Hämoglobine. Die Kombinations-Präparate werden insbesondere zur Behandlung manifester Anämien eingesetzt. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein pharmazeutisches Kombinationspräparat, das a) einzelne Darreichungsformen eines Erythropoietin-Präparates geeignet für die Einzeldosierung des Wirkstoffes in einer Menge von 3.000–7.000 U und b) 50–100 ml eines oder mehrerer modifizierter Hämoglobine umfaßt, wobei Erythropoietin-Präparat und modifiziertes Hämoglobin in getrennten Darreichungsformen oder in einer einheitlichen Darreichungsform vorliegen können. | | | |

ATTORNEY DOCKET NUMBER: 10165-042-999
SERIAL NUMBER: 10/573,905
REFERENCE: B46

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|--------------------------------------|----|--|----|-----------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidshan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

**Pharmazeutische Kombinationspräparate enthaltend Erythropoietin und
modifizierte Hämoglobine**

Beschreibung

5 Die Erfindung betrifft pharmazeutische Kombinationspräparate enthaltend Erythropoietin-Präparate und ein oder mehrere modifizierte Hämoglobine. Die Kombinationspräparate werden insbesondere zur Behandlung manifester Anämien eingesetzt.

10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein pharmazeutisches Kombinationspräparat, das a) einzelne Darreichungsformen eines Erythropoietin-Präparates geeignet für die Einzeldosierung des Wirkstoffes in einer Menge von 3.000-7.000 U und b) 50-100 ml eines oder mehrerer modifizierter Hämoglobine umfaßt, wobei Erythropoietin-Präparat und modifiziertes Hämoglobin in getrennten Darreichungsformen oder in einer einheitlichen Darreichungsform vorliegen können.

15 Bei der Diagnostik von Anämien spielt das Makromolekül Ferritin (Molekulargewicht mindestens 440 kD in Abhängigkeit vom Eisengehalt) eine bedeutende Rolle. Durch Bestimmung des Ferritins und der Transferrinsättigung ist eine Beurteilung des Füllstandes der Eisenspeicher möglich (M. Wick, W. Pingerra, P. Lehmann "Ferritin im Eisenstoffwechsel und Diagnostik der Anämien", Seiten 5 - 22, 38 - 50, 65 - 77, 94 - 97,
20 3. Auflage 1996, Springer Verlag Wien, New York), wobei die Gesamtheit des als basisches Ferritin in den Depotorganen Leber, Milz und Knochenmark gespeicherten Eisens etwa 800 bis 1200 mg beträgt. Eine erniedrigte Ferritinkonzentration ist die entscheidende Kenngröße zum Erkennen von Eisenmangelzuständen und deren Unterscheidung von anderen Ursachen einer hypochromen Anämie, wie z.B. chronische
25 Entzündungen und Tumoren.

Es ist bekannt, transfusionsbedingte Anämien, wie z.B. bei Hämodialysepatienten, mit rekombinantem Erythropoietin (rhEPO) zu therapieren, wobei in der Regel parallel zur EPO-Therapie eine Eisensubstitution durchgeführt werden muß. Diese Eisensubstitution erfolgt durch intravenöse Applikation von Eisen(III)-Salzen, wobei auf dem deutschen
30 Arzneimittelmarkt gegenwärtig zwei intravenös applizierbare Eisenpräparate zur Verfügung stehen. Dabei handelt es sich um die Medikamente "Ferrlecit" und "Ferrum

Vites". "Ferrlecit" ist ein Eisen(III)-Gluconat-Komplex, während "Ferrum Vites" ein Eisen(III)-Oxid-Saccharat-Komplex ist.

Es hat sich allerdings gezeigt, daß im Falle manifester Anämien mit manifestem Eisenmangel und Eisenverwertungsstörungen (< 30 ng/ml Ferritin) die Eisensubstitution mit den genannten Präparaten Nachteile hat, da zur Behandlung manifester Anämien relativ große Mengen eines pharmakologisch unbedenklichen Eisen(III)-salzes infundiert werden müssen. Die Verwendung der o. g. Eisenpräparate birgt die Möglichkeit unerwarteter Kreislaufreaktionen bis hin zum Kollaps in sich, insbesondere wenn größere Mengen relativ schnell injiziert werden müssen.

10 In WO 96/15805 ist eine Hämoglobintherapie für die Hämodialyse beschrieben, nach der sehr niedrige Dosen Stroma-freies Hämoglobin über einen Zeitraum von 10 bis 45 Minuten zum Erreichen einer Hämostabilisierung und zur Vermeidung einer Blutdrucksenkung bei empfindlichen Patienten verabreicht werden. Diese beschriebene Therapie führt jedoch bei manifesten Eisenmangel-Anämien zu keinem Erfolg.

15 Auch WO 95/24213 beschreibt die Verwendung von natürlichem oder rekombinantem Hämoglobin oder deren chemisch modifizierten Derivaten zur Anämiebehandlung. Weiterhin offenbart dieses Dokument die kombinierte Gabe eines der o. g. Hämoglobine mit einem oder mehreren hämatopoietischen Wachstumsfaktoren, unter anderem mit EPO. Die Beispiele 4 und 5 sowie einige der Figuren zeigen, daß eine kombinierte Gabe
20 von EPO und rh Hämoglobin zu einer verstärkten Hämatopoese führt.

Ein praktikables Therapieregime für eine optimale Einstellung und Behandlung von Patienten mit manifesten Anämien offenbart dieses Dokument allerdings nicht. Es geht daraus auch nicht hervor, wie bei Patienten, die mit EPO behandelt werden, eine optimale EPO-Wirkung erzielt werden kann sowie einen EPO-Resistenz vermieden
25 werden kann.

Es wurde nun gefunden, daß zur Behandlung von manifesten Anämien die Verwendung relativ hoher Infusionsmengen von 50 - 100 ml Hämoglobin (ca. 100 - 200 mg Fe^{2+}) zusammen mit 3.000-7.000 U EPO überraschend vorteilhaft ist (anstelle der Abkürzung „U“ kann auch die Abkürzung „IE“ für Internationale Einheiten verwendet werden).

- 5 Gegenstand der Erfindung sind deshalb auch Kombinationspräparate, die 3.000-7.000 U EPO und 50-100 ml eines oder mehrerer modifizierter Hämoglobine enthalten, wobei das EPO und das modifizierte Hämoglobin in getrennten Darreichungsformen oder in einer einheitlichen Darreichungsform vorliegen können.

- Erfindungsgemäß werden je nach klinischem Bild der Anämie als optimale Dosis 3.000-
10 7.000 U eines Erythropoietin-Präparates und 50 - 100 ml eines oder mehrerer modifizierter Hämoglobine eingesetzt. So wird bei manifesten Anämien ohne Eisenverwertungsstörungen erfindungsgemäß eine hohe Dosis Fe^{2+} , ca. 80 - 100 ml (ca. 160 - 200 mg Fe^{2+}), vorzugsweise 85- 95 ml, in Form eines oder mehrerer modifizierter Hämoglobine und eine geringere Dosis EPO zwischen 3.000 und 5.000 U verabreicht.

- 15 Handelt es sich um Eisenverwertungsstörungen bei manifesten Anämien wird eine höhere EPO-Dosis von ca. 5.000 - 7.000 U EPO, vorzugsweise 6000 - 7000 U, insbesondere etwa 7.000 U EPO, und eine hohe Dosis Fe^{2+} , ca. 80 - 100 ml, vorzugsweise etwa 100 ml, in Form eines oder mehrerer modifizierter Hämoglobine verabreicht.

- Zur Behandlung von Eisenverwertungsstörungen bei manifesten Anämien enthält das
20 erfindungsgemäße Kombinationspräparat vorzugsweise 3.000 - 7.000 U EPO und 80 - 100 ml eines modifizierten Hämoglobins, vorzugsweise etwa 5.000-7.000 U EPO und etwa 100 ml eines oder mehrerer modifizierter Hämoglobine. Zur Behandlung manifester Eisenmangelanämien enthält das Kombinationspräparat ebenfalls vorzugsweise 3.000 - 7.000 U EPO und 80 - 100 ml eines modifizierten Hämoglobins.

- 25 Als modifizierte Hämoglobine im Sinne der Erfindung sind prinzipiell alle in der WO 95/24213 Seite 20, Zeile 15 bis Seite 27, Zeile 2 beschriebenen Hämoglobine geeignet. Insbesondere sind dies auch cross-linked Hämoglobine oder cross-linked Hämoglobin-Polymerisate, wie z.B. Diacetylsalicylsäure (Diaspirin), cross-linked Hämoglobin (DCL-Hb) oder andere Blutersatzmittel auf der Basis modifizierter

Hämoglobine. Beispiellhaft kommen als modifizierte Hämoglobine folgende Präparate in Frage: Hem Assist® (Baxter; DCL human Hb); PolyHeme® (Northfield, Upjohn; human Hb, cross-linked and polymerized); Hemopure® (Biopure, Upjohn; bovine Hb, polymerized); Optro® (Somatogen, Eli Lilly; recombinant human Hb); HemOlink®
5 (Hemosol, Fresenius; human Hb, cross-linked and polymerized); PEG-modifiziertes bovines Hb (Fa. Enzon; Polyethylenglycol-modifiziertes Hb); polyoxyethylen-modifiziertes humanes Hb (Fa. Apex und Ajinomoto). Die Hämoglobine können erfindungsgemäß auch in Form von Hämoglobin-Präparaten eingesetzt werden, die die an sich bekannten pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffe enthalten. Solche Präparate
10 sind beispielhaft in WO 95/24213 beschrieben.

Als geeignete Erythropoietin-Präparate im Sinne der vorliegenden Erfindung kommen solche Wirkstoffe in Frage, die hinsichtlich der physiologischen Wirkung des humanen EPOs vergleichbar sind. Geeignete EPO-Präparate sind beispielsweise das rekombinante humane EPO (rhEPO; vgl. Europäische Patentschrift EP 0,205,564 bzw. EP 0,411,678)
15 oder auch entsprechende Modifikationen derartiger Proteine. Als Modifikationen kommen beispielsweise solche Proteine mit höherem oder geringerem Molekulargewicht als 34.000 Da (Molekulargewicht des urinären EPO) in Frage, ebenso Isoformen des Enzyms oder Proteine mit unterschiedlicher Glykosylierung. Insbesondere können auch durch PEG (Polyethylenglykol) chemisch modifizierte Proteine verwendet werden.
20 Ferner kommen grundsätzlich auch solche Proteine in Frage, die sich durch Deletionen, Substitutionen oder Verlängerungen von einzelnen oder mehreren Aminosäuren von der Aminosäuresequenz des natürlichen EPO mit einer Länge von 166 Aminosäuren ableiten. Derartige Proteine besitzen im wesentlichen vergleichbare physiologische Eigenschaften wie rhEPO. Insbesondere weisen derartige Proteine biologische Eigenschaften auf, daß
25 Knochenmarkszellen veranlasst werden, die Produktion von Retikulozyten und roten Blutkörperchen zu steigern und/oder die Hämoglobinsynthese oder Eisenaufnahme zu steigern. Anstelle derartiger Proteine können auch niedermolekulare Substanzen verwendet werden, die als EPO-Mimetika bezeichnet werden, und die an den gleichen biologischen Rezeptor binden. Diese Mimetika können vorzugsweise auch oral
30 verabreicht werden. Die zu verabreichende Menge derartiger Proteine oder Mimetika wird ermittelt durch Vergleich der biologischen Aktivitäten zwischen EPO und diesen Wirkstoffen.

Die erfindungsgemäßen Konzentrationen an EPO und Hämoglobin-Fe²⁺ erlauben in ihrer Kombination eine optimale Anämiebehandlung, insbesondere die Behandlung manifester Anämien. Die Behandlung mit dem Kombinationspräparat erfolgt bevorzugt einmal wöchentlich, wobei die Hämoglobinmenge von 300 ml pro Woche nicht überschritten werden sollte (z. B. 3 x 100 ml Infusionen).

Im Sinne der vorliegenden Erfindung sollen unter dem Begriff „Kombinationspräparate“ nicht nur solche Arzneimittelpackungen verstanden werden, bei denen das EPO-Präparat und das Hämoglobin in einer verkaufsfertigen Verpackungseinheit nebeneinander konfektioniert vorliegen (sogenannte Kombinationspackung), sondern auch solche Arzneimittelpackungen, die entweder eine geeignete Menge eines EPO-Präparates oder eine geeignete Menge eines Hämoglobins in Form der jeweiligen Einzelpräparate enthalten, wobei die Einzelpräparate hinsichtlich der Menge der Inhaltsstoffe derart konfektioniert sind, daß sie im Sinne der Erfindung für die kombinierte Gabe mit dem jeweils anderen Präparat verabreicht werden können. In diesen Fällen wird den Präparaten in der Regel von den Pharma-Herstellern oder den Arzneimittel-Importeuren ein in vielen Ländern gesetzlich vorgeschriebener Beipackzettel für Arzneimittel beigelegt, in dem Anweisungen oder Informationen über die kombinierte Gabe der Einzelpräparate enthalten sind.

Die Kombinationspräparate können vorzugsweise in einer einheitlichen Darreichungsform vorliegen, in der die jeweilige Menge des EPO-Präparates und des Hämoglobins nebeneinander in einem Behältnis vorliegen.

Dies kann z. B. eine Injektionslösung- bzw. Infusionslösung oder deren Lyophilisat sein, die beispielsweise in Ampullen abgefüllt sind. Diese Darreichungsform hat den Vorteil, daß das EPO bei der Herstellung und Lagerung der Darreichungsform durch das modifizierte Hämoglobin stabilisiert wird. Im Falle eines Lyophilisates wird nach dessen Auflösen das EPO durch das modifizierte Hämoglobin aktiviert. Die fixe Kombination der beiden Wirkstoffe in Form eines Lyophilisates hat den weiteren Vorteil der einfachen und sicheren Handhabung. Das Lyophilisat wird in der Ampulle durch Zugabe pharmazeutisch üblicher Injektionsmedien gelöst und intravenös appliziert.

Es ist auch möglich, das EPO-Präparat und das modifizierte Hämoglobin in Form von getrennten pharmazeutischen Formulierungen (freie Kombination) gleichzeitig oder aber auch nacheinander zu applizieren. Diese freie Kombination, die in einer Verpackungseinheit zur Verfügung gestellt werden kann, hat den Vorteil der größeren Flexibilität. So ermöglichen diese Darreichungsformen auch eine Applikation der modifizierten Hämoglobine 1-3 Tage vor der EPO-Applikation.

Diese freie Kombination, die in einer einzigen Verpackungseinheit (Arzneimittelpackung) zur Verfügung gestellt werden kann, hat auch den Vorteil, daß jedem zu behandelnden Patienten eine bestimmte individuelle Menge eines EPO-Präparates und eines Hämoglobins zugeordnet werden kann. Derartige Kombinationspräparate bieten außerdem den Vorteil der größeren Sicherheit für den Therapieerfolg, da jeweils die optimal abgestimmte Menge der Einzelpräparate festgelegt ist. Durch die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate wird eine sichere Therapie und einfache Handhabung durch das behandelnde Personal oder im Rahmen der durch den Patienten vorgenommenen Selbstmedikation sichergestellt.

Für den Fall, daß das EPO-Präparat als Lyophilisat zur Verfügung gestellt wird, enthalten die Arzneimittelpackungen (Kombinationspackungen) die entsprechende Menge des EPO-Präparates in Glasampullen oder in Karpulen. Das Hämoglobin kann in fester Form (Lyophilisat) oder auch in flüssiger Form in einem getrennten Behältnis vorliegen. Ferner enthält die Kombinationspackung vorzugsweise eine Rekonstitutionslösung, um entweder das EPO-Lyophilisat allein oder auch zusammen mit dem Hämoglobin aufzulösen. Liegt das Hämoglobin als gebrauchsfertige Lösung vor, kann die Lösung zusammen mit der EPO-Lösung gemischt werden, falls die gemeinsame Applikation von EPO und Hämoglobin erfolgen soll. Grundsätzlich kann das Hämoglobin auch als Konzentrat für den Zusatz zu herkömmlichen Infusionslösungen zur Verfügung gestellt werden, wodurch eine langsamere Applikation über mehrere Stunden hinweg erfolgen kann.

Kombinationspräparate im Sinne der vorliegenden Erfindung sind auch solche Verpackungseinheiten, die jeweils einzelne Darreichungsformen des Erythropoietin-Präparates oder des Hämoglobins als unabhängige Arzneimittel zur Verfügung stellen, wobei die Einzelpräparate derart konfektioniert sind, daß sie die erforderliche Menge der

Einzelsubstanzen für die erfindungsgemäße Kombination des EPO-Präparates und des Hämoglobins enthalten. In der Regel enthalten die Arzneimittelpackungen die vorgeschriebenen Beipackzettel, in denen ein entsprechender Hinweis für die kombinierte Gabe mit EPO bzw. mit Hämoglobin in der erforderlichen Menge enthalten ist. Ein
5 entsprechender Hinweis kann auch als Verpackungsaufdruck auf der Arzneimittelpackung (Sekundärpackmittel) oder dem Primärpackmittel (Ampulle, Blisterstreifen, etc.) enthalten sein. So wird im Falle des EPO-haltigen Arzneimittels mit 3.000-7.000 Units EPO beispielsweise darauf hingewiesen, daß dieses Präparat insbesondere zusammen mit einem Hämoglobin-Präparat enthaltend 50-100 ml eines
10 oder mehrerer modifizierter Hämoglobine verabreicht werden sollte. Im Falle der Hämoglobin-Präparate wird umgekehrt auf die kombinierte Gabe mit 3.000-7.000 U eines Erythropoietin-Präparates hingewiesen.

Eine weitere Möglichkeit der Bereitstellung der EPO-Präparate besteht darin, entsprechende Multi-Dose-Präparate zur Verfügung zu stellen, die das EPO-Präparat in
15 höheren Mengen im Vergleich zur Einzeldosierung enthalten. Derartige Präparate sind insbesondere für den Einsatz in Kliniken geeignet, bei denen täglich eine Vielzahl von Patienten behandelt wird. Diese Multi-Dose-Präparate enthalten die EPO-Präparate in Dosierungen von bis zu 500.000 U, insbesondere bis zu 100.000 U oder 50.000 U. Die Multi-Dose Präparate haben den Vorteil, daß sie eine beliebige Dosierungsentnahme des
20 EPO-Präparates durch das medizinische Fachpersonal ermöglichen, beispielsweise durch Entnahme von entsprechenden Volumenanteilen der injektionsfertigen Lösung. Dies ist insbesondere vorteilhaft bei der Behandlung von Patienten mit unterschiedlichem Dosierungsbedarf des Wirkstoffes oder bei der Behandlung von Kindern, bei denen eine geringere Dosierung des EPO-Präparates erforderlich ist. Aus einer vorzugsweise zu
25 Beginn des Tages frisch hergestellten Injektionslösung von beispielsweise 100.000 U eines EPO-Präparates können unter Umständen alle während dieses Tages anfallenden Behandlungen der Patienten durchgeführt werden, ohne daß die Herstellung von getrennten Injektionslösungen für jeden einzelnen Patienten erforderlich ist. Dies kann zu einer signifikanten Zeitersparnis bzw. zu einer Arbeitsentlastung des medizinischen
30 Fachpersonals führen. Vorzugsweise werden die einzelnen EPO-Dosierungen im Bereich von 3.000 U, 5.000 U und 7.000 U entnommen.

Die Multi-Dose-Präparate können auch in Form von Lösungen vorliegen, die in Karpulen abgefüllt sind. Diese Karpulen eignen sich zum Einsatz in sogenannten Pens, die eine Verabreichung durch den Patienten selbst und eine individuelle Dosierungsentnahme ermöglichen. Beispielsweise enthalten derartige Karpulen das EPO-Präparat in einer
5 Menge von 10.000 oder 20.000 U, wobei durch entsprechende Einstellung des Entnahmeevolumens verschiedene Dosierungsintervalle realisiert werden können.

Die Herstellung der pharmazeutischen Darreichungsformen der Erfindung erfolgt nach üblichen, in der galenischen Technik bekannten Verfahren mit pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen. Das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen
10 Kombinationspräparate und die pharmazeutische Verpackungseinheit, die die erfindungsgemäße Kombination der Präparate enthält, sind ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Bei der Durchführung der Therapie sind die diagnostischen Parameter Ferritin und Transferrin-Sättigung zu kontrollieren. Der Ferritinwert ist im Normalbereich, wenn er
15 $200 \mu\text{g/l} \pm 50 \%$ beträgt. Die Transferrinsättigung sollte 20 - 40 % betragen.

Nachfolgend soll die Erfindung anhand von Anwendungsbeispielen näher erläutert werden.

Beispiel 1:

Patienten mit manifestem Eisenmangel (Ferritin $< 12 \text{ ng/ml}$, Transferrinsättigung $< 15 \%$
20 und Hämoglobin $< 12 \text{ g/dl}$) werden einmal pro Woche 5.000 U rhEPO und dreimal pro Woche 100 ml eines modifizierten Hämoglobinpräparates, vorzugsweise DCL-Hb, infundiert. Diese Behandlung wird weitere fünf Wochen wiederholt, bis die Werte für Ferritin, Transferrinsättigung und Hämoglobin bzw. Hämatokrit im Normalbereich liegen.

Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Kombinationspräparat umfassend
 - a) einzelne Darreichungsformen eines Erythropoietin-Präparates geeignet für die Einzeldosierung des Wirkstoffes in einer Menge von 3.000-7.000 U, und
 - b) 50-100 ml eines oder mehrerer modifizierter Hämoglobine.
2. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es 3.000-7.000 U eines Erythropoietin-Präparates und 80-100 ml modifiziertes Hämoglobin enthält.
3. Kombinationspräparat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es 5.000-7.000 U eines Erythropoietin-Präparates und 80-100 ml modifiziertes Hämoglobin enthält.
4. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß es 6.000-7.000 U eines Erythropoietin-Präparates und etwa 100 ml modifiziertes Hämoglobin enthält.
5. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es 3.000-5.000 U eines Erythropoietin-Präparates und 80-100 ml, vorzugsweise 85-95 ml, modifiziertes Hämoglobin enthält.
6. Kombinationspräparat nach Anspruch 1 zur Behandlung manifester Anämien.
7. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung manifester Anämien mit Eisenverwertungsstörungen.
8. Kombinationspräparat nach Anspruch 5 zur Behandlung manifester Anämien ohne Eisenverwertungsstörungen.

9. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Kombinationspräparaten nach den Ansprüchen 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet, daß
man 3.000-7.000 U eines Erythropoietin-Präparates in Form von einzelnen
5 Darreichungsformen und 50-100 ml modifiziertes Hämoglobin zusammen oder
getrennt voneinander mit pharmazeutisch üblichen Träger- oder Hilfsstoffen
formuliert und die betreffenden Präparate in Form von Kombinationspräparaten zur
Verfügung stellt.
- 10 10. Verwendung von Erythropoietin-Präparaten mit 3.000-7.000 U EPO und 50-100
ml eines oder mehrerer modifizierter Hämoglobine zur Herstellung eines
pharmazeutischen Kombinationspräparates zur Behandlung von manifesten
Anämien.
- 15 11. Verwendung von Erythropoietin-Präparaten mit 5.000-7.000 U EPO und 80-100
ml eines oder mehrerer modifizierter Hämoglobine zur Herstellung eines
pharmazeutischen Kombinationspräparates zur Behandlung manifester Anämien
mit Eisenverwertungsstörungen.
- 20 12. Verwendung von Erythropoietin-Präparaten mit 3.000-5.000 U EPO und 80-100
ml eines oder mehrerer modifizierter Hämoglobine zur Herstellung eines
pharmazeutischen Kombinationspräparates zur Behandlung manifester Anämien
ohne Eisenverwertungsstörungen.
- 25 13. Pharmazeutische Verpackungseinheit umfassend 3.000-7.000 U eines
Erythropoietin-Präparates in Einzeldarreichungsformen und 50-100 ml eines oder
mehrerer modifizierter Hämoglobine als einheitliche Darreichungsform in einem
Behältnis oder als getrennte Darreichungsformen in getrennten Behältnissen.
- 30 14. Verpackungseinheit nach Anspruch 13,
dadurch gekennzeichnet, daß
jeweils das Erythropoietin-Präparat und das modifizierte Hämoglobin in getrennten
Darreichungsformen in Form von Lösungen für Injektions- oder Infusionszwecke
vorliegen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/03299

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K38/42 //(A61K38/42,38:18)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | WO 95 24213 A (SOMATOGEN, INC.) 14 September 1995 cited in the application see page 4, line 23 - page 5, line 7; claims 3,17,18,27; examples 4,5 see page 11, line 16 - line 18 see page 20, line 15 - page 21, line 4 see page 29, line 17 - line 20 see page 33, line 23 - page 34, line 6 | 1-14 |
| A | DE 195 35 571 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 20 March 1997 see claims --- -/-- | 1-14 |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 October 1998

Date of mailing of the international search report

16/10/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ryckebosch, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No
PCT/EP 98/03299

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| P, A | <p>WO 98 08537 A (HEMOSOL INC.) 5 March 1998 see page 13, line 18 - page 15, line 12 see page 21, line 11 - page 22, line 12 see page 35, line 15 - page 39, line 17; claims 31-35; example 10 -----</p> | 1-14 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/03299

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|--|--|
| WO 9524213 A | 14-09-1995 | US 5631219 A AU 2227095 A CA 2182800 A EP 0749318 A FI 963482 A HU 74846 A JP 10500105 T NO 963742 A PL 316145 A | 20-05-1997 25-09-1995 14-09-1995 27-12-1996 05-09-1996 28-02-1997 06-01-1998 07-11-1996 23-12-1996 |
| DE 19535571 A | 20-03-1997 | AU 7128296 A WO 9709996 A EP 0851762 A NO 981136 A PL 325640 A | 01-04-1997 20-03-1997 08-07-1998 13-03-1998 03-08-1998 |
| WO 9808537 A | 05-03-1998 | AU 4006597 A | 19-03-1998 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03299

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K38/42 //(A61K38/42, 38:18)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A | WO 95 24213 A (SOMATOGEN, INC.) 14. September 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 4, Zeile 23 - Seite 5, Zeile 7; Ansprüche 3, 17, 18, 27; Beispiele 4, 5 siehe Seite 11, Zeile 16 - Zeile 18 siehe Seite 20, Zeile 15 - Seite 21, Zeile 4 siehe Seite 29, Zeile 17 - Zeile 20 siehe Seite 33, Zeile 23 - Seite 34, Zeile 6 --- | 1-14 |
| A | DE 195 35 571 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 20. März 1997 siehe Ansprüche --- | 1-14 |
| | --- -/-- | |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. Oktober 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/10/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ryckebosch, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 98/03299

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|---|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| P, A | WO 98 08537 A (HEMOSOL INC.) 5. März 1998 siehe Seite 13, Zeile 18 - Seite 15, Zeile 12 siehe Seite 21, Zeile 11 - Seite 22, Zeile 12 siehe Seite 35, Zeile 15 - Seite 39, Zeile 17; Ansprüche 31-35; Beispiel 10 ----- | 1-14 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

I ationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03299

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9524213 A | 14-09-1995 | US 5631219 A | 20-05-1997 |
| | | AU 2227095 A | 25-09-1995 |
| | | CA 2182800 A | 14-09-1995 |
| | | EP 0749318 A | 27-12-1996 |
| | | FI 963482 A | 05-09-1996 |
| | | HU 74846 A | 28-02-1997 |
| | | JP 10500105 T | 06-01-1998 |
| | | NO 963742 A | 07-11-1996 |
| | | PL 316145 A | 23-12-1996 |
| DE 19535571 A | 20-03-1997 | AU 7128296 A | 01-04-1997 |
| | | WO 9709996 A | 20-03-1997 |
| | | EP 0851762 A | 08-07-1998 |
| | | NO 981136 A | 13-03-1998 |
| | | PL 325640 A | 03-08-1998 |
| WO 9808537 A | 05-03-1998 | AU 4006597 A | 19-03-1998 |